

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 307/88, 265/02, A61K 31/16, 31/365, 31/38, 31/535, 31/50, A61P 23/00, A61K 31/165		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/32584 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09754 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. November 1999 (29.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 56 475.9 27. November 1998 (27.11.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHMANN, Manfred [DE/DE]; Lutherstrasse 13, D-12305 Berlin (DE). KROLIKIEWICZ, Konrad [DE/DE]; Ehrenpreisweg 33, D-12357 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). STREHLKE, Peter [DE/DE]; Droysenstrasse 10 A, D-10629 Berlin (DE). KALKBRENNER, Frank [DE/DE]; Blissestrasse 56, D-10713 Berlin (DE). EKERDT, Roland [DE/DE]; Am Vierrutenberg 47, D-13469 Berlin (DE). GIESEN, Claudia [DE/DE]; Hakenfelder Strasse 8 C, D-13587 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	
(54) Title: NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORIES (54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE ENTZÜNDUNGSHEMMER <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>			
(57) Abstract <p>The invention relates to the use of compounds of general formula (I), wherein A, B, A, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings detailed more closely in the description, for producing medicaments with an antiinflammatory action. The compounds of general formula (I) show a clear dissociation between antiinflammatory and metabolic effects.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung der allgemeinen Formel (I), worin A, B, A, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> sowie R<sup>3</sup> die in der Beschreibung näher angegebene Bedeutung haben, zur Herstellung von Arzneimitteln mit entzündungshemmender Wirksamkeit. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen eine deutliche Dissoziation zwischen anti-inflammatorischen und metabolischen Wirkungen.</p>			

BEST AVAILABLE COPY

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

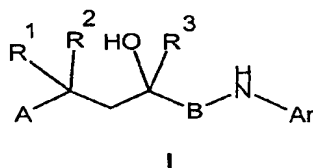
## Nichtsteroidale Entzündungshemmer

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung nicht - steroidaler Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln die eine entzündungshemmende Aktivität aufweisen sowie nichtsteroidale Verbindungen selbst

Neben einer großen Zahl von Steroidverbindungen, die gut am Glucocorticoid - Rezeptor binden und entzündungshemmend wirken (Glucocorticoide), sind nichtsteroidale Verbindungen bekannt, die zwar am Glucocorticoid - Rezeptor binden, für die bisher aber keine Entzündungshemmung gezeigt wurde [vgl. Nature Medicin 4 (1998) 92, Mol. Pharmacol. 52 (1997) 571]. Des weiteren wurden nichtsteroidale Verbindungen beschrieben, die sich von steroidal Verbindungen ableiten, Affinität zum Glucocorticoid - Rezeptor aufweisen und wahrscheinlich rezeptorvermittelt anti - inflammatorisch wirksam sind [J. Med. Chem. 36, 3278-3285]. Diese Verbindungen zeigten in den Tierexperimenten allerdings keine Vorteile gegenüber steroidal Glucocorticoiden, d.h. es war nicht möglich, die anti - inflammatorische Wirkung von metabolischen Effekten, z.B. Suppression der Nebennierenfunktion, zu trennen.

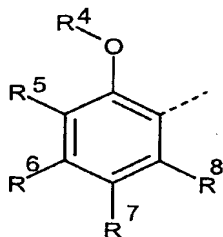
Es wurden nun nichtsteroidale Verbindungen gefunden, die gut an den Glucocorticoid - Rezeptor binden und, vermittelt über diese Bindung, eine Entzündungshemmung bewirken. Diese Verbindungen zeigen im Tierexperiment deutliche Dissoziationen zwischen anti - inflammatorischen und metabolischen Wirkungen und sind daher sowohl den bisher beschriebenen steroidal, als auch den nichtsteroidal Glucocorticoiden überlegen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung geeignete Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine entzündungshemmende Wirkung aufweisen, sind die nichtsteroidal Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

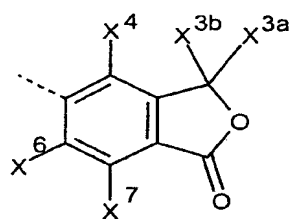
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern,
- R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe,
- A für die Gruppe



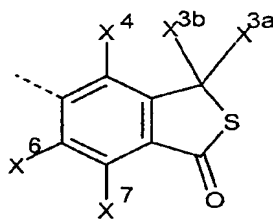
(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle), worin R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acygruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Carbalkoxyalkylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Cyanalkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> unsubstituierte oder substituierte Allylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> unsubstituierte oder substituierte Propargylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyalkylgruppe, eine teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, R<sup>5</sup> bis R<sup>8</sup> gleich oder verschieden von einander und ausgewählt sind aus Wasserstoff- oder Halogenatomen oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkoxygruppen, sowie R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam einen heterocyclischen Ring, der zusätzlich zum Sauerstoffatom gegebenenfalls mindestens ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel enthalten kann, mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

- B für eine Carbonyl- oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe und
- Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 2 - 5, stehen,

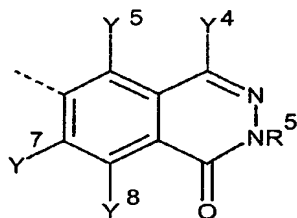
3



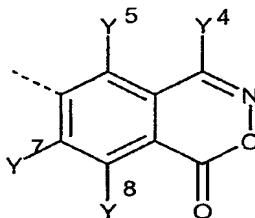
2



3



4



5

5 worin

die Reste X3a, X3b, X4, X6, X7 (in den Teilformeln 2 und 3) und Y4, Y5, Y7, Y8 (in den Teilformeln 4 und 5) gleich oder verschieden und ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, C1-C5-Alkylgruppen, teilweise oder vollständig fluorierten C1-C5 Alkylgruppen,

10 sowie darüber hinaus die Reste X4, X6, X7 (in den Teilformeln 2 und 3) oder Y5, Y7, Y8 (in den Teilformeln 4 und 5) ausgewählt sind aus Halogenatomen, Hydroxygruppen, C1-C5-Alkoxygruppen oder C1-C5-Alkanoyloxygruppen, sowie für den Fall, daß B für eine CH2-Gruppe steht, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Säuren.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Die als Gruppen definierten Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils die nachfolgenden Bedeutungen haben.

Bei den C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen kann es sich durchweg um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl- oder um eine n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

Für ein Halogenatom kann ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom stehen. Bevorzugt ist hier Fluor, Chlor oder Brom.

Wenn R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so ist dies beispielsweise ein Cyclo-propyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring. Der Cyclopropylring ist bevorzugt.

Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe kommen die perfluorierten, oben stehenden Alkylgruppen, und von diesen vor allem die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe sowie als teilweise fluorierte Alkylgruppen beispielsweise die 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentylgruppe in Betracht.

Für die C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>- Carbalkoxyalkylgruppe kann beispielsweise eine Carboxymethyl-, tert.-Butoxymethyl- oder Ethoxymethylgruppe stehen; die beiden zuerst genannten sind bevorzugt. Die Angabe der C-Atome bezieht sich auf die insgesamt in der Carbalkoxyalkylgruppe enthaltenen C-Atome.

Als Vertreter für die C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Cyanalkylgruppe seien Cyanmethyl sowie 1- und 2-Cyanethyl genannt; Cyanmethyl ist bevorzugt.

Die C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Allylgruppe ist vorzugsweise eine unsubstituierte Allylgruppe; im Falle einer substituierten Allylgruppe seien beispielsweise 1-Methylallyl, 1,1-Dimethylallyl, 2-Methylallyl, 3-Methylallyl, 2,3-Dimethylallyl, 3,3-Dimethylallyl, Cinnamyl und 3-Cyclohexylallyl genannt.

Eine unsubstituierte Propargyl-, eine Methylpropargyl-, 3-Methylpropargyl-, 3-Phenylpropargyl- oder 3-Cyclohexylpropargylgruppe sind die exemplarischen Vertreter für eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Propargylgruppe; die unsubstituierte Propargylgruppe ist bevorzugt.

Für C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyalkyl kann beispielsweise Methoxymethyl, Ethoxymethyl oder 2-Methoxyethyl stehen.

Vertreter für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe sind ausgewählt aus Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-, iso-, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy- oder 3-Methylbutoxygruppen. Eine Methoxy- oder Ethoxygruppe ist bevorzugt.

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Perfluoralkoxygruppen sind die entsprechenden perfluorierten Reste der vorstehenden C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppen.

10

Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe zur Veretherung von Hydroxygruppen kommen die genannten Alkylgruppen in Frage, in erster Linie eine Methyl- oder Ethylgruppe. Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen kommt eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, iso-Butyryl-, Valeryl- oder iso-Valeryl- oder Pivaloylgruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetylgruppe.

15

Als C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen seien beispielsweise die vorstehend genannten Alkanoylgruppen, vorzugsweise wiederum eine Acetylgruppe, oder eine Benzoyl-, Toluoyl-, Phenylacetyl-, Acryloyl-, Cinnamoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe genannt.

20

Als C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyloxygruppe für X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup> oder Y<sup>8</sup> kommt eine Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, iso-Butyryloxy-, Valeryloxy- oder iso-Valeryloxygruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetoxygruppe.

25

Im Falle, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I (B = -CH<sub>2</sub>-) als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Maleats, Fumarats, Tartrats oder Benzoats sein.

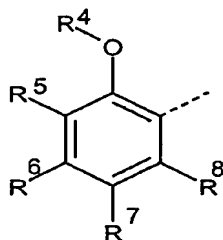
30

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als racemische Gemische vorliegen, können sie nach dem Fachmann geläufigen Methoden der Racemat - Trennung in die reinen, optisch aktiven Formen aufgetrennt werden. Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie an einem selbst optisch aktiven Trägermaterial (CHIRALPAK AD®) in die reinen Isomere trennen. Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung der allgemeinen Formel I mit

einer optisch aktiven Säure zu verestern und die erhaltenen diastereoisomeren Ester durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch zu trennen und die getrennten Ester jeweils zu den optisch reinen Isomeren zu verseifen. Als optisch aktive Säure kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen:

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Cyclopropylring stehen, und/oder
- R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Perfluoralkylgruppe, und/oder
- A die Gruppe



(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle)  
worin

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder 2-Propylgruppe, eine Acetylgruppe, eine Methoxy-, Ethoxy- oder tert.Butoxycarbonylgruppe, eine Cyanmethyl-, 2-Cyanethylgruppe, eine Allylgruppe, eine Propargylgruppe, eine Methoxymethyl-, Methoxyethyl- oder Ethoxyethylgruppe, eine Mono-, Di- oder Trifluormethylgruppe, eine Pentafluorethyl- oder Nonafluorbutylgruppe,

R<sup>5</sup> bis R<sup>8</sup> in ein oder zwei Positionen Fluor- oder Chloratome und in den restlichen Positionen Wasserstoffatome bedeuten,

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam unter Einbeziehung der Phenyl-Ringatome 2 und 3 einen Furan-, einen Dihydrofuran- oder einen 2,3-Dihydro-1,4-dioxinring und R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoffatome bedeuten,



- X3a für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, oder  
X3a und X3b gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  
X4, X6 und X7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Fluor- oder ein Chloratom, und/oder  
Y4 für eine Methyl- Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl- oder Trifluormethylgruppe und/oder  
Y5, Y7 und Y8 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Fluor- oder ein Chloratom

stehen,

und die anderen Substituenten alle in der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Des weiteren ist die Verwendung solcher Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen Ar für ein Ringsystem der Teilformel 2 oder 5 steht.

5

Die Verwendung der nachstehend genannten Verbindungen ist erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt:

10 5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

15 5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

20 5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

25

4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

5 4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

6-[3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on

20 6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Des weiteren ist die Verwendung der aus den Tabellen 3 bis 6 hervorgehenden Verbindungen bevorzugt.

35 Bevorzugt werden alle genannten Verbindungen in Form der optischen Antipoden oder der getrennten Diastereomere verwendet.

Nichtsteroidale Verbindungen als solche mit einem gemischten Profil aus gestagener und androgener Aktivität in unterschiedlicher Ausprägung sind bereits Gegenstand der am 02. Juni 1998 eingereichten PCT - Anmeldung PCT/EP98/03242 (Priorität: 30. Mai 1997, DE 197 23 722.3). Die gemäß vorliegender Patentanmeldung zur Herstellung von Arzneimitteln mit entzündungshemmender Wirksamkeit zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen in den Umfang der in der PCT - Anmeldung PCT/EP98/03242 enthaltenen allgemeinen Formel.

Die nachstehend namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen zwar in den Umfang der in der nicht - vorveröffentlichten PCT - Anmeldung PCT/EP98/03242 enthaltenen allgemeinen Formel, sind aber dort nicht namentlich vorbeschrieben. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie bei nichtsteroidalen Verbindungen erstmals aufgefundenen entzündungshemmenden, von metabolischen Effekten dissoziierten Wirkung, auch das Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit. Diese Verbindungen als solche gehören deshalb ebenfalls zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

6-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 {3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

6-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid

6-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15

(-)-4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

20

(-)-4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

25

5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxy-5-propyl-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(2-benzyloxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(2-difluormethoxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

30

5-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxymethoxy-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(2-ethoxymethoxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[[2-Hydroxy-4-[5-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5

### Pharmakologische Daten

Im Glucocorticoid - Rezeptor (GR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Thymushomogenaten der Ratte und von [<sup>3</sup>H]-Dexamethason als Bezugssubstanz zeigen die Verbindungen der Formel I eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR.

10

Zusätzlich zeigen diese Verbindungen im Gestagen - Rezeptor - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Kaninchenuterushomogenaten und von [<sup>3</sup>H] - Progesteron als Bezugssubstanz Affinitäten zum Gestagen - Rezeptor.

15

Des weiteren zeigen diese Verbindungen im Mineralcorticoid - Rezeptor (MR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Ratten Hippocampi und von [<sup>3</sup>H]-Aldosteron als Bezugssubstanz Affinitäten zum MR.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti - inflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro - inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine Interaktion des GR mit anderen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato, 25 ACB and Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelllinie THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt.

30

Die anti - inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet. Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung 35 topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei

Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen, in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Da die Substanzen der allgemeinen Formel auch hohe Affinität am Progesteron - Rezeptor aufweisen, wurden die neuen Verbindungen auf ihre gestagene Wirkung im Tierexperiment getestet. Hierzu wurde der Schwangerschafts - Erhaltungstest an ovariectomierten Ratten durchgeführt. Hierzu werden weibliche Ratten gedeckt, am Tag acht der Gravidität 2 Stunden nach Substanzapplikation unter Narkose ovariectomiert. An den Tagen 8 bis 14 der Schwangerschaft werden die Tiere täglich mit den Testsubstanzen behandelt und am Tag 15 werden die Tiere getötet und pro Tier die Zahl der lebenden und toten Föten ermittelt. Bei leeren Uteri wird die Zahl der Implantationsstellen durch Anfärben mit 10% Ammoniumsulfid - Lösung ermittelt. Die neuen Verbindungen der Formel I führten bis zu einer Dosis von 500 µg pro kg Körpergewicht nicht oder nur in geringem Ausmaß zur Schwangerschaftserhaltung. Wenn die tägliche Dosis auf etwa 10 mg pro kg Körpergewicht erhöht wird, ist eine

abgeschwächte gestagene Wirkung zu beobachten. Wegen dieser Wirkung sind die Substanzen als Gestagene mit typischem Wirkungsspektrum nicht einsetzbar.

Zusammenfassend zeigen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber den bisherig verwendeten steroidal Glucocorticoiden folgende Eigenschaften:

- nichtsteroidale Struktur (d.h. die Substanzen sind noch wirksam bei Patienten, die aufgrund einer allergischen Reaktion gegen die Steroidgrundstrukturen herkömmlicher Glucocorticoide für die Therapie mit diesen nicht mehr zugänglich sind (vgl. Lutz, ME, el-Azhary RA, Mayo Clin. Proc. 72, 1141-1144, 1997).
- ähnlich gute anti - inflammatorische Wirkung bei geringer metabolischer Wirkung
- schwache gestagene Wirkung, trotz der hohen Affinität zum Progesteron - Rezeptor

### Indikationen

Aufgrund ihrer anti - inflammatorischen und zusätzlichen anti - allergischen, immunsuppressiven und anti - proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

(i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
- Bronchitis unterschiedlicher Genese
- Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
- Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem
- Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck

(ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
- Reaktive Arthritis
- Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese

- Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
  - Traumatische Arthritiden
  - Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- 5
- (iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontakdermatitis
- 10
- (iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)
- Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum
- (v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
- 15
- Psoriasis
  - Pityriasis rubra pilaris
  - Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
  - Bullöse Dermatosen
- 20
- Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
  - Pruritus (z. B. allergischer Genese)
  - Seborrhoisches Ekzem
  - Rosacea
  - Pemphigus vulgaris
- 25
- Erythema exsudativum multiforme
  - Balanitis
  - Vulvitis
  - Haarausfall wie Alopecia areata
  - Cutane T – Zell - Lymphome
- 30
- (vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Nephrotisches Syndrom
  - Alle Nephritiden
- (vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen
- 35
- Prozessen einhergehen:
- akuter Leberzellzerfall



- akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arzneimittelinduziert
- chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis

(viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 5       - regionale Enteritis (Morbus Crohn)
- Colitis Ulcerosa
- Gastritis
- Refluxoesophagitis
- Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue

10       (ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Analekzem
- Fissuren
- Hämorrhoiden

15       - idiopathische Proktitis

(x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
- Konjunktivitis
- 20       - Blepharitis
- Neuritis nervi optici
- Chorioiditis
- Ophtalmia sympathica

(xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 25       - allergische Rhinitis, Heuschnupfen
- Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
- Otitis media

(xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 30       - Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
- Multiple Sklerose
- akute Encephalomyelitis
- Meningitis
- 35       - verschieden Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe

(xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Erworbene hämolytische Anämie
- Idopathische Thrombocytopenia

5 (xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Akute lymphatische Leukämie
- Maligne Lymphome
- Lymphogranulomatosen

10 - Lymphosarkome

- Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom

(xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 15
- Endokrine Orbitopathie
  - Thyreotoxische Krise
  - Thyreoiditis de Quervain
  - Hashimoto Thyreoiditis
  - Morbus Basedow

20 (xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii) Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

(xviii) Substitutionstherapie bei:

- 25
- angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom
  - erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.
  - angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus
  - erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.

30 (xix) Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- z.B. in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten bei Zytostika - bedingten - - Erbrechen.

(xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische Glucocorticoide verwendet werden (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (i) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Für die therapeutische Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der Wirkstärke der Verbindung der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur

Behandlung eines akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

Für die intraartikuläre Injektion können entsprechend zubereitet Kristallsuspensionen verwendet werden.

Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen

der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen. Ebenfalls umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eines der pharmazeutisch aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und Trägerstoffe enthält.

Insbesondere zeigen folgende Verbindungen eine besonders effektive pharmazeutische Wirkung. Dabei ist die zweite Verbindung die bevorzugte in der Gruppe.

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

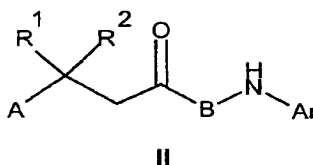
**Beispiele:**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen:

5

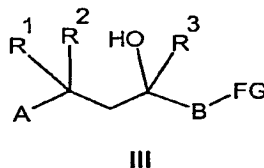
**Herstellungsverfahren**

- (1). Eine Carbonylverbindung der allgemeinen Formel II



worin A, B, Ar, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-SiR<sup>3</sup>, worin R<sup>3</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Alkylmetallverbindung, beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt. Als Katalysator kommen Fluorid-Salze oder basische Verbindungen wie Alkalicarbonate infrage (J. Am. Chem. Soc. 111, 393 (1989)).

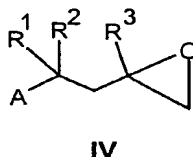
- (2). Eine Verbindung der allgemeinen Formel III



worin A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben und FG eine Fluchtgruppe bedeutet, wird mit einer Verbindung Ar-NH-R<sup>9</sup>, wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei gegebenenfalls anschließend der Rest R<sup>9</sup> abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen. Die Verbindung der allgemeinen Formel III kann dabei gegebenenfalls nur als Zwischenprodukt gebildet werden, z.B. kann es sich um ein intermediär aus einer entsprechenden Carbonsäure gebildetes Säurechlorid handeln. Als Fluchtgruppen

seien beispielsweise ein Fluor, Chlor- oder Bromatom oder der Tosylatrest genannt.

- (3). Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der Formel Ar-NH-R<sup>9</sup>, wobei R<sup>9</sup> und Ar die unter 2 angegebenen Bedeutungen haben, in einem Lösemittel oder ohne ein solches umgesetzt, wobei gegebenenfalls anschließend der Rest R<sup>9</sup> abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I mit B in der Bedeutung einer CH<sub>2</sub>-Gruppe zu gelangen.

- (4). Eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, wird mit einem geeigneten Reagenz umgesetzt, um zu Verbindungen mit Resten R<sup>4</sup> in weiteren der für Formel I angegebenen Bedeutungen zu gelangen. Beispiele hierfür sind die Veretherung oder Veresterung einer entsprechenden Hydroxylverbindung.

Von den vorstehenden Verfahrensvarianten sind 1. und 2. für die Herstellung aller Verbindungen, die unter die allgemeine Formel I fallen, geeignet.

- 5 Mit der 3. Variante sind Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellbar, worin B für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht .

- 10 Gewünschtenfalls lassen sich Verbindungen, die nach einem der vorstehenden Verfahren hergestellt wurden und in denen A ein gegebenenfalls substituierter aromatischer Ring ist, nach bekannten Verfahren an diesem aromatischen Rest selektiv substituieren. Beispiele für dieses Verfahren sind die katalytische Hydrierung von Mehrfachbindungen, die Nitrierung und die Halogenierung.

Die in den Beispielen verwendeten Ausgangsmaterialien werden folgendermaßen erstellt:

### **Herstellung der Ausgangsmaterialien**

5

#### **3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure**

Entsprechend J. Org. Chem. 40 (1975) 3497 werden 16,7 g 2-Methoxyphenylacetonitril, 158 ml Lithiumtriisopropylamid (2 molare Lösung) und 46,7 ml 1,2-Dichloroethan in 96 ml Tetrahydrofuran und 58,6 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid miteinander umgesetzt. Man erhält 5,6 g 1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl-carbonitril, Kp. 104-115°C / 0.1 mbar, die weiter wie für 3-(1-Phenyl-cyclobutyl)-2-oxo-propionsäure beschrieben, umgesetzt werden. Man erhält so 3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure als Öl.

15

#### **4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

1,3 g wasserfreies Zinkchlorid und 13,2 g gekörntes Mangan werden in 100 ml Tetrahydrofuran zum Sieden erhitzt und mit 0,2 ml Methallylbromid 30 Minuten gekocht. Dann wird die Lösung von 25 g Methallylbromid und 17 g Trifluorbrenztraubensäure-ethylester in 80 ml Tetrahydrofuran im Laufe von 2 Stunden bei Siedehitze zugetropft und eine weitere Stunde gekocht. Dann gibt man unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchloridlösung und 300 ml Ethylacetat zu, rührt 30 Minuten bei 0°C und wäscht die abgetrennte Ethylacetat-Phase mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und dreimal mit Wasser. Das Lösemittel wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 17,6 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Kp. 48°C / 1 hPa.

25

Zu 5 ml 4-Fluoranisol und 0,9 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden 0,8 g wasserfreies Aluminiumchlorid gegeben. Nach 40 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird auf eiskalte 2 N Salzsäure gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird mit 1 N Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Nach Chromatographie an

30

35



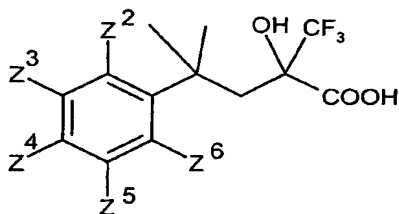
Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (1:1) erhält man 1g 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäureethylester, Fp. 38-39°C.

- 1,9 g 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure - ethylester werden mit 40 ml Kaliumhydroxid im Methanol (10%) 2 Stunden im Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen des Lösemittels im Vakuum wird Wasser zugegeben, mit Hexan extrahiert und die abgetrennte Wasserphase mit 6 N Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Ethylacetat wird die Ethylacetat-Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Hexan kristallisiert.
- Man erhält 1,55 g 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure, Fp. 102-104 °C.

Die Säuren der Tabelle 1 wurden analog hergestellt.

15

Tabelle 1



$Z^n$ ( $\neq H$ )	Fp. (°C)
$Z^2 = \text{OCH}_3$	98-99
$Z^2 = Z^5 = \text{OCH}_3$	136-137
$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{CH}_3$	106-107
$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{F}$	103-106

$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	103-105
$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	115-116
$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{C}_3\text{H}_7$	106
$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	137-138

- 5 Durch Umwandlung nach Standardverfahren werden weitere Säuren aus vorstehenden Säuren oder ihren Vorstufen erhalten:

**4-(4-Cyan-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure**

- 10 Die Titelsäure wird aus 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure - ethylester, Zinkcyanid und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium in Dimethylformamid bei 140°C erhalten. Nach Verseifung erhält man die Titelsäure als amorphes Pulver.

15

**4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

- 20 Zu 24,2 mmol Methylmagnesiumbromid in 23 ml Diethylether werden 3,2 g 4-Jod-2-methoxybenzoesäure-methylester in 10 ml Diethylether gegeben. Nach 20 Stunden wird Ammoniumchloridlösung zugegeben, die Etherphase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. 2,4 g des Rückstands werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 714 mg 2-Trimethylsilyloxy-acrylsäure-ethylester versetzt, auf -70°C gekühlt und mit 0,27 ml Zinn(IV)chlorid versetzt. Nach 15 Minuten wird die Lösung auf Kaliumcarbonatlösung gegeben. Nach Extraktion mit Diethylether wird die organische Phase mit Wasser  
25 gewaschen, getrocknet und eingedampft. 500 mg des so erhaltenen 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäureethylesters werden mit 8,6 ml 1 M Natriumhydroxid in Ethanol / Wasser (2 : 1, v/v) 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Diethylether extrahiert, die Wasserphase mit 1 m

Salzsäure angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 410 mg 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als gelbliches Öl.

5

**4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel erhalten, Fp. 58-60°C.

10

**4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeriansäure**

wird analog dem vorstehenden Ausführungsbeispiel als Öl erhalten.

15

**4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure**

Aus 1,7 g 2,3-Dihydro-benzofuran-7-carbonsäuremethylester in 35 ml Diethylether und 7 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran werden in üblicher Weise 1,69 g 1-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl)-1-methyl-ethanol erhalten. Dieses Produkt wird analog dem für 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure beschriebenen Verfahren umgesetzt. Man erhält 1,8 g der Titelverbindung als gelbbraunes Öl.

25

**4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeriansäure**

Zu 10 g 3-Chlorsalicylsäure und 18 g Kaliumcarbonat in 88 ml Dimethylformamid werden 8,2 ml Methyljodid zugesetzt und das Gemisch über Nacht gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und dampft ei. Der Rückstand wird am Kugelrohr destilliert. Man erhält 10 g 3-Chlor-2-methoxybenzoesäuremethylester, Kp. 100°C / 0,17 mbar.

35

Dieser Ester wird analog dem für 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure beschriebenen Verfahren umgesetzt. Man erhält 8 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

**4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeriansäure**

- 5 Aus 18 g 6-Fluorsalicylsäure werden analog dem für 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-oxo-valeriansäure beschriebenen Verfahren 18 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl erhalten.

**4-Toluolsulfonsäure-[4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentyl]-ester**

- 810 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure werden in 20 ml Ether mit 190 mg Lithium-aluminiumhydrid reduziert. Nach Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wird die Etherphase abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), eingedampft und der Rückstand am Kugelrohr destilliert. Man erhält 700 mg 2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanol, die in 7 ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 440 mg 4-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt werden. Nach 2 Tagen bei 0°C wird im Vakuum eingeengt, zwischen 1 M Salzsäure und Ethylacetat verteilt, die Ethylacetatphase noch mehrfach mit 1 M Salzsäure gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Man erhält so die Titelverbindung, Fp. 93-94°C.

**4-Toluolsulfonsäure-[4-(5-fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-2-trifluormethyl-pentyl]-ester**

wird analog der vorhergehenden Vorschrift hergestellt, Fp. 48-50°C.

**2-[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methyl-propyl]-2-trifluormethyl-oxiran**

- 3,5 g 2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanol und 3,45 g Triphenylphosphin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 2,5 ml Azodicarbonsäure-diethylester in 3 Portionen versetzt. Nach einer Stunde bei 0°C wird noch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann 7 Stunden am Rückfluß gekocht und erneut 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen wird

ein Hexan-Isopropylether-Gemisch zugegeben, filtriert und das Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Das mit Hexan / Ethylacetat eluierte Produkt wird am Kugelrohr destilliert, Kp. 100°C / 0,5 mbar.

5

**2-[2-(4-Brom -2-methoxyphenyl)-2-methyl-propyl]-2-trifluormethyl-oxiran**

wird analog dem vorhergehenden Beispiel erhalten, Kp. 120°C / 0,04 mbar.

10

**4-Brom-5-aminophthalid**

23 g 3-Brom-4-nitro-1,2-xylol werden in 200 ml Pyridin und 600 ml Wasser suspendiert und bei 60°C portionsweise mit 260 g Kaliumpermanganat versetzt, wobei die  
15 Temperatur auf 90°C steigt. Man erwärmt noch 2 Stunden auf 95°C, filtriert, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und extrahiert mit Diethylether. Nach Eindampfen des Lösemittels erhält man 27 g 3-Brom-4-nitrophthalsäure.

12 g der Säure werden 15 Minuten auf 220°C erhitzt und danach am Kugelrohr  
20 destilliert. Bei 0,03 hPa destillieren 10 g 3-Brom-4-nitrophthalsäureanhydrid über.

Das Anhydrid wird in 120 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 78,8 ml einer 0,5 M Lösung von Natriumborhydrid in Dimethylformamid langsam versetzt. Nach drei  
25 Stunden bei 0°C wird vorsichtig 2 n Salzsäure zugesetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen mit Kaliumbicarbonatlösung, Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Eindampfen der Ethylacetatphase erhält man 6,6 g 4-Brom-5-nitrophthalid.

6,6 g 4-Brom-5-nitrophthalid werden in 45 ml Ethanol gelöst und zu einem auf 60°C erwärmten und gut gerührten Gemisch von 65 g Eisen-II-sulfat, 220 ml Wasser und 65  
30 ml Ammoniak (33%) getropft. Nach 2 Stunden bei 60°C wird das Gemisch fünfmal mit 200 ml Diethylether ausgerührt. Die Diethyletherphasen werden eingedampft. Als Rückstand werden 4,1 g 4-Brom-5-aminophthalid erhalten, Fp. 176-180°C.

35

**6-Brom-5-aminophthalid**

4-Brom-5-nitrophthalsäureanhydrid wird analog dem vorstehend beschriebenen Verfahren aus 4-Brom-5-nitro-1,2-xyloI hergestellt.

5

Durch Kochen mit Ethanol wird daraus ein Gemisch von 2-Brom-6-ethoxycarbonyl-3-nitro-benzoessäure und 3-Brom-2-ethoxycarbonyl-4-nitro-benzoessäure gewonnen.

10

Zu 7,2 ml einer 0,66 m Lösung von Dimethylformamid in Dichlormethan werden bei 0°C vorsichtig 1,2 ml Oxalylchlorid getropft. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0°C und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in 7 ml Acetonitril suspendiert, auf -35°C gekühlt und tropfenweise mit 1,5 g des Estergemisches versetzt. Nach einer Stunde bei derselben Temperatur wird auf -70°C abgekühlt und 2,4 ml einer 2 m Lösung von Natriumborhydrid in Dimethylformamid zugetropft. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, setzt Wasser zu, alkalisiert mit Kaliumcarbonat und extrahiert mit Diethylether. Die Diethylether-Phase wird getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Man erhält ein Gemisch von 5-Brom-6-nitrophthalid und 6-Brom-5-nitrophthalid, das an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat ( 95:5) getrennt wird.

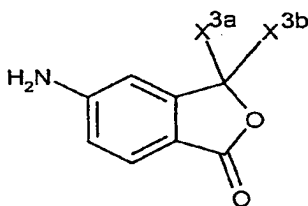
15

20

Die Reduktion zum Aminophthalid erfolgt wie oben beschrieben. Man erhält 6-Brom-5-aminophthalid, Fp. 235-241°C.

Analog erhält man die Phthalide der Tabelle 2.

25

**Tabelle 2**

$\chi^{3a} / \chi^{3b}$	Fp. [°C]
CH <sub>3</sub> / H	152-156
CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub>	94-97
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / H	137-140
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95-96

### 5 5-Acetamido-phthalid

3 g 5-Amino-phthalid, 10 ml Acetanhydrid und 30 ml Tetrahydrofuran werden 1 Stunde im Rückfluß gekocht. Die nach Erkalten ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Isopropylether gewaschen. Man erhält 3,3 g der Titelverbindung, Fp. >300°C.

10

### 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

60 g 2-Methyl-5-nitroacetophenon, 38,5 g 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol und 6 g p-Toluolsulfonsäure werden in 1 l Toluol mit einem Wasserabscheider bis zum Ende der Wasserentwicklung gekocht. Die Lösung wird mit Kalumbicarbonat gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Aus Pentan erhält man 71,7 g des kristallinen Ketals.

15

Dieses wird in 1,5 l Pyridin und 4,5 l Wasser mit 350 g Kaliumpermanganat, wie oben bei der Herstellung von 4-Brom-5-aminophthalid beschrieben, oxidiert. Man erhält 56,4 g 4-Nitro-2-(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-benzoesäure.

20

52 g der Säure werden in 500 ml Methanol und 500 ml Ethylacetat mit 10 g Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man erhält aus Pentan 45,5 g der kristallinen Aminoverbindung.

25

10 g des Amins werden mit 100 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 15,7 g Hydroxylamin Hydrochlorid, 8,4 g Kaliumhydroxid, 120 ml Ethanol und 50 ml Wasser 12 Stunden am Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit Wasser und saugt die Kristalle ab.  
5 Nach Trocknen erhält man 3,5 g 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on, Fp. 291-296°C.

#### **6-Amino-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on**

10

wird analog aus 2-Methyl-5-nitropropiophenon erhalten, Fp 89-93°C.

#### **6-Acetamido-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

15

Diese Verbindung wird analog dem 5-Acetamido-phthalid aus 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, nur wird 6 Tage am Rückfluß gekocht und dann Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen des Lösemittels erhält man die Titelverbindung als Kristalle, Fp.223-229°C.

20

#### **5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-phthalid**

1,7 g 4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure werden in 25 ml  
25 Dimethylacetamid gelöst und unter Argon bei -8°C mit 0,37 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei -3 bis +3°C werden 700 mg 5-Aminophthalid zugegeben. Man rührt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt dann mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und erhält  
30 nach Eindampfen des Lösemittels und Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (80 : 20) 1,5 g 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino)-phthalid als Schaum.

35



**5-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid**

5 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 136-140°C.

**5-[4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid**

10 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als beigefarbener Schaum erhalten.

**15 5-[4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid**

wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 175-179°C.

20

**5-{3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalid**

25 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp. 190-202°C.

**5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalid**

30

wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp. 190-193°C.

35

**5-[4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid**

5 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 5-Aminophthalid und 4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als weißer Schaum erhalten.

10 **6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

15 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 171-173°C.

**4-Ethyl-6-[4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-2,3-benzoxazin-1-on**

20 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 6-Amino-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on und 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 157-158°C.

25 **6-[4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

30 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 178-181°C.

35

**6-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

5 wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp. 222-227°C.

10 **6-[4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wurde analog dem für 5-[4-(4-Jod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeroylamino]-phthalid beschriebenen Verfahren aus 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten, Fp. 171-177°C.

15

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Weitere Verbindungen lassen sich durch Verwendung homologer / analoger Reagenzien herstellen. Die erforderlichen Ausgangsverbindungen sind vorstehend unter den "Ausgangsverbindungen" beschrieben.

20

**Beispiel 1 (Verfahren1)****5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid**

500 mg 5-{3-[1-(2-Methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalid werden unter Argon in 15 ml Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung mit 0,77 ml Trifluormethyl-trimethylsilan und 500 mg Caesiumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 5 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und einige Tropfen Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 100 ml Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan / Ethylacetat (80 : 20) wird die Titelverbindung rein erhalten.

Das Enantiomergemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, Fa DAICEL) mit Hexan / 2-Propanol / Ethanol (900 : 25 : 2 5, vvv) getrennt. Man erhält so das

(+)-Enantiomer mit Fp. 200-208°C,  $[\alpha]_D +106,9^\circ$  (c = 0,5,  $\text{CHCl}_3$ ),

(-)-Enantiomer mit Fp. 195-208°C,  $[\alpha]_D -104,9^\circ$  (c = 0,5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Beispiel 2****5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid**

wird analog Beispiel 1 aus 5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalid erhalten. Fp. 170-179°C (Racemat).

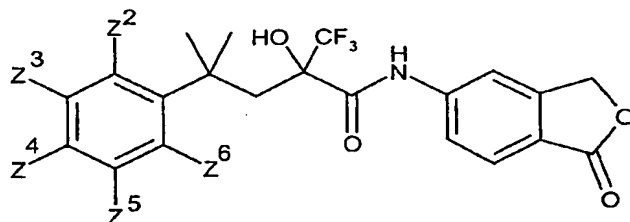
**Beispiel 3 (Verfahren 2)****5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

400 mg 2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure werden in 5 ml Dimethylacetamid bei 0°C mit 0,23 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C werden 390 mg 5-Aminophthalid in 2 ml Dimethylacetamid zugegeben und das Gemisch wird weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird Eiswasser zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert und nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan / Ethylacetat (50 : 50) wird die Titelverbindung kristallin erhalten, Fp. 134-135°C.

- 15 Nach Racemattrennung erhält man das  
 (+)-Enantiomer mit Fp. 135-136°C,  $[\alpha]_D +192,2^\circ$  (c=1,  $\text{CHCl}_3$ ),  
 (-)-Enantiomer mit Fp. 136-137°C,  $[\alpha]_D -194,8^\circ$  (c=1,  $\text{CHCl}_3$ ).

Analog werden die Verbindung der Tabelle 3 erhalten.

20

**Tabelle 3**

Beispiel	Zn (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. $[\alpha]_D$ (c=0,5) (1)
4	$Z^2 = Z^5 = \text{OCH}_3$	145	Racemat
5	$Z^2 = \text{OCH}_3$ , $Z^5 = \text{CH}_3$	126-127	Racemat

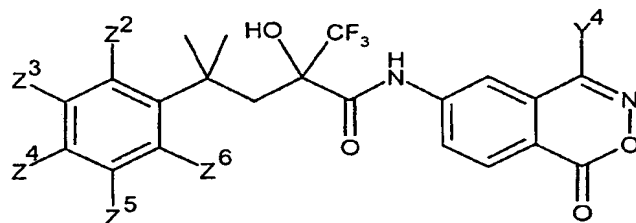
6	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{CH}_3$	169-170	(+)-Form
7	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{CH}_3$	169	(-)-Form
8	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	135	Racemat
9	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{C}_3\text{H}_7$	120-122	Racemat
10	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{F}$	180-181	Racemat
11	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	140-141	Racemat
12	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^6 = \text{F}$	171-174	Racemat
13	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^3 = \text{Cl}$	72-74	Racemat
14	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	141	Racemat
15	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	106-108	+105,5 (1)
16	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	105-207	-97 (1)
17	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	144-145	Racemat
18	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	176-177	(+)-Enantiomer
19	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	177-178	-139,6
20	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{I}$	175-180	Racemat
21	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{CN}$	135-136	Racemat

(1) Die in der Tabelle aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 1 getrennt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Messung in Methanol vorgenommen.

Verwendet man in Beispiel 3 anstelle des 5-Aminophthalids 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on bzw. 6-Amino-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on so erhält man die in Tabelle 4 zusammengestellten Beispiele.

5

Tabelle 4



10

Beispiel	Z <sup>n</sup> (≠H)	Y <sup>4</sup>	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (1)
22	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	161-163	Racemat
23	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	173-175	-54,7
24	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	173-175	+52,2
25	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	164	Racemat
26	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	190-191	(+)-Form
27	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	190-191	-161,3 (CHCl <sub>3</sub> )
28	Z <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub> , Z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	166-167	Racemat

29	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	$\text{CH}_3$	165	Racemat
30	$Z = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	$\text{CH}_3$	188-189	(+)-Form
31	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	$\text{CH}_3$	187-188	-132,8 ( $\text{CHCl}_3$ )
32	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	$\text{C}_2\text{H}_5$	126-128	Racemat
33	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	$\text{C}_2\text{H}_5$	170-171	-147,4
34	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{F}$	$\text{C}_2\text{H}_5$	171	(+)-Form
35	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^6 = \text{F}$	$\text{CH}_3$	209-219	Racemat
36	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	$\text{CH}_3$	182-184	Racemat
37	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	$\text{CH}_3$	198-199	+90,0
38	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^5 = \text{Cl}$	$\text{CH}_3$	197-198	-90,2
39	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	$\text{CH}_3$	206-207	Racemat
40	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	$\text{CH}_3$	194-198	(+)-Form
41	$Z^2 = \text{OCH}_3, Z^4 = \text{Br}$	$\text{CH}_3$	196-198	-122,2 ( $\text{CHCl}_3$ )

(1) Die in der Tabelle aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 1 getrennt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Messung in Methanol vorgenommen.



**Beispiel 42****5-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid**

688 mg 5-Acamidophthalid in 15 ml Dimethylformamid werden unter Argon bei 0°C mit 108 mg einer 80 prozentigen Natriumhydrid / Ölsuspension versetzt. Nach 10 Minuten Rühren bei dieser Temperatur werden 556 mg 4-Toluolsulfonsäure-[2-hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-trifluormethyl-pentyl]-ester zugesetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei 60°C wird auf 1 M Salzsäure gegeben, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan / Ethylacetat (60 : 40) wird die Titelverbindung kristallin erhalten, Fp. 148-149°C.

**Beispiel 43****6-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

584 mg 2-[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methyl-propyl]-2-trifluormethyl-oxiran, 282 mg 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und 1 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2[1H]-pyrimidinon werden 6 Stunden auf 120°C erwärmt. Nach Zugabe von 1 ml Tetrahydrofuran chromatographiert man an Kieselgel und eluiert die Titelverbindung mit Hexan / Ethylacetat / Tetrahydrofuran (55 : 40 : 5), Fp. 178-179°C

**Beispiel 44****5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid**

225 mg 5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid werden in 4,5 ml Dichlormethan bei 0°C mit 2,48 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei 0°C wird das Gemisch auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Nach Verreiben des

Rückstands mit Hexan erhält man die Titelverbindung in kristalliner Form, Fp. 196-199°C.

#### Beispiel 45

**6-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wird analog 5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid aus 6-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Fp. 236-244°C.

#### Beispiel 46

**6-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wird analog 5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid aus 6-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Fp. 234-236°C, (+)-Enantiomer, Fp. 230-234°C,  $[\alpha]_D +34^\circ$  (c=0,5)  
(-)-Enantiomer, Fp. 230-232°C,  $[\alpha]_D -34,1^\circ$  (c=0,5).

#### Beispiel 47

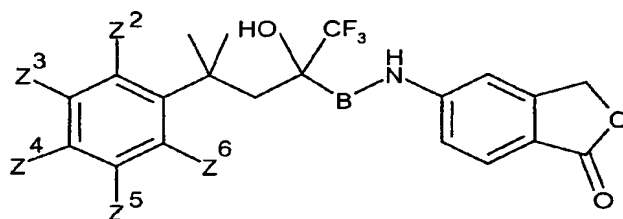
**6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on**

wird analog 5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid aus 6-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Fp. 164°C, (+)-Enantiomer mit Fp. 191-192°C,  $[\alpha]_D +161,5^\circ$  (c=0,5, CHCl<sub>3</sub>)  
(-)-Enantiomer mit Fp. 190-191°C,  $[\alpha]_D -161,3^\circ$  (c=0,5, CHCl<sub>3</sub>)

Analog werden die Beispiele der Tabelle 5A und 5B erhalten.

5

Tabelle 5A



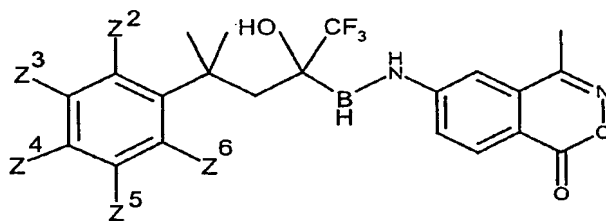
Beispiel	B	z <sup>n</sup> (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (1)
48	C=O	z <sup>2</sup> = OH	222-224	Racemat
49	C=O	z <sup>2</sup> = z <sup>5</sup> = OH	265-267	Racemat
50	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	215-217	Racemat
51a	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	173-174	(+)-Form
52	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	174-175	(-)-Form
53	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>5</sup> = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	163-165	Racemat
51b	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>5</sup> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	162	Racemat
54	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>4</sup> = F	240-242	Racemat
55	C=O	z <sup>2</sup> = OH, z <sup>5</sup> = F	207-211	+166° (CHCl <sub>3</sub> )

56	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	207-211	-165,8° (CHCl <sub>3</sub> )
57	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>6</sup> = F	215-225	Racemat
58	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = Cl	220-221	Racemat
59	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = Cl	>100°C Zers.	(+)-Enantiomer
60	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	224-226	Racemat
61	CH <sub>2</sub>	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	156-157	Racemat
62	CH <sub>2</sub>	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	157-159	+23,5
63	CH <sub>2</sub>	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	157-159	-18,7
64	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	224-226	Racemat

- (1) Die in der Tabelle aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 1 getrennt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Messung in Methanol vorgenommen.

5

Tabelle 5B



10

Beispiel	B	zn (≠H)	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (1)
65	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	234-236	Racemat
66	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>5</sup> = F	232-234	+34,5
67	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>6</sup> = F	240-252	Racemat
68	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	248-250	Racemat
69	C=O	Z <sup>2</sup> = OH, Z <sup>4</sup> = Br	249-251	+20,0 (c=0,5, THF)

(1) Die in der Tabelle aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 1 getrennt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Messung in Methanol vorgenommen.

5

#### Beispiel 70 (Verfahren 5)

##### 5-[4-(2-Ethoxy-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

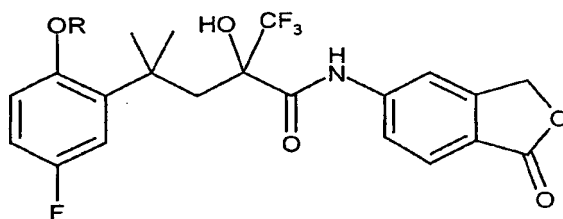
10

44 mg 5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid werden in 1 ml Dimethylformamid mit 28 mg Kaliumcarbonat und 50 mg Ethyljodid 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt dann mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und erhält nach Eindampfen des Lösemittels 35 mg 5-[4-(2-Ethoxy-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid, Fp. 108°C.

15

Analog dem vorstehenden Beispiel wurden die Verbindungen der Tabelle 6 hergestellt.

Tabelle 6



Beispiel	R	Reagenz	Fp. (°C)	Isomerie bzw. [α] <sub>D</sub> (c=0,5) (1)
71	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	BrCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	153-154	Racemat
72	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	BrCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	152	Racemat
73	CH <sub>2</sub> CH≡CH	BrCH <sub>2</sub> CH≡CH	187-189	Racemat
74	CH <sub>2</sub> Ph	BrCH <sub>2</sub> Ph	93	Racemat
75	CH <sub>2</sub> CN	BrCH <sub>2</sub> CN	170-172	Racemat
76	CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	BrCH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	145	Racemat
77	CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	BrCH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	143	-131,5
78	CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	BrCH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	142-143	+132
79	CHF <sub>2</sub>	Cl CF <sub>2</sub> COOH	163	Racemat
80	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	ClCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	126-127	Racemat

81	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ClCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	113-114	Racemat
82	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	168-169	Racemat

(1) Die in der Tabelle aufgeführten optisch aktiven Verbindungen wurden analog Beispiel 1 getrennt. Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Messung in Methanol vorgenommen.

5

### Beispiel 83

**(-)-4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid**

10

55 mg (-)-5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid werden unter Stickstoff in 1 ml Dimethylformamid bei 2°C mit 18 mg N-Bromsuccinimid versetzt. Nach 2 Stunden bei dieser Temperatur wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt, mit Wasser extrahiert und die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Bei Chromatographie an Kieselgel eluiert man mit Hexan / Ethylacetat (4 : 1) die Titelverbindung in kristalliner Form, Fp. 228-232°C.

15

20

### Beispiel 84

**(-)-4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid**

25

Verwendet man im vorangehenden Beispiel auf 100 mg (-)-5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid 44 mg N-Bromsuccinimid so erhält man nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat (7 : 3) die Titelverbindung in kristalliner Form, Fp. 144-146°C.

30

**Beispiel 85**

**5-[4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanoyl-amino)-phthalid**

5

wird analog Beispiel 1 aus 5-[4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl-4-methyl-2-oxo-pentanoyl-amino)-phthalid erhalten. Fp. 182-185°C.

10

**Beispiel 86**

**6-[4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanoyl-amino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

15

wird analog Beispiel 1 aus 6-[4-(2,3-Dihydro-7-benzofuranyl-4-methyl-2-oxo-pentanoyl-amino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Fp. 215-220°C.



## Pharmakologische Beispiele

Im Glucocorticoidrezeptor - (GR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen aus Thymushomogenaten der Ratte und von 10 nM [<sup>3</sup>H]-Dexamethason als Bezugssubstanz (vgl. Lefebvre et al. J. Steroid. Biochem., 33, 557-563, 1989) zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR (siehe Tabelle).

Tabelle für GR-Werte

Verbindung	IC50 mol/l
I	$2.8 \cdot e^{-9}$
II	$2.3 \cdot e^{-9}$
III	$4.6 \cdot e^{-9}$
IV	$4.9 \cdot e^{-9}$
V	$2.6 \cdot e^{-9}$
Dexamethason	$2.0 \cdot e^{-8}$

„e“ entspricht der Basis der natürlichen Logarithmen.

Die in der Tabelle genannten Verbindungen sind die folgenden besonders bevorzugten Verbindungen:

i: 5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

ii: 5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

iii: 6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

iv: 6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

v: 6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch  
5 Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelle THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurden im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt (vgl. Welker et al. Int. Arch. Allergy Immunol., 109, 110-115, 1996). Die Verbindungen zeigen in einer Konzentration von 1 µM eine maximale Hemmung der Cytokinsekretion um 50 - 80%.

10 Die antiinflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment durch Testung in der Crotonöl-induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (vgl. Tubaro et al., Agents Actions, 17, 347-349, 1985). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die  
15 Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der  
20 allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

Zur Messung der TAT-Induktion werden die Tiere 6 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT-Aktivität im Homogenat gemessen (vgl. Diamandstone et al. Anal. Biochemistry, 16, 395-401, 1966). Die  
25 Verbindungen hemmten in einer Dosis von 10 - 30 mg/kg Körpergewicht die Ohrentzündung um ca. 50 - 80% und induzierten in diesem Dosisbereich die Tyrosinaminotransferase in der Leber der Tiere um das 1 - 4 fache des Ausgangswertes.

Da die Substanzen der allgemeinen Formel auch hohe Affinität am Progesteronrezeptor aufweisen, wurden die neuen Verbindungen auf ihre gestagene Wirkung im  
30 Tierexperiment getestet. Hierzu wurde der Schwangerschaftserhaltungstest an ovariectomierten Ratten durchgeführt (vgl. Neumann et al. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 34, 296-318, 1984). Hierzu werden weibliche Ratten gedeckt, am Tag acht der Gravidität 2 Stunden nach Substanzapplikation unter Narkose ovariectomiert. An den Tagen 8. - 14 der Schwangerschaft werden die Tiere täglich mit den Testsubstanzen  
35 behandelt und am Tag 15 werden die Tiere getötet und pro Tier die Zahl der lebenden und toten Föten ermittelt. Bei leeren Uteri wird die Zahl der Implantationsstellen durch

Anfärben mit 10% Ammoniumsulfid-Lösung ermittelt. Die neuen Verbindungen der Formel 1 führten bis zu einer Dosis von 500 µg pro kg Körpergewicht nicht oder nur in geringem Ausmaß zur Schwangerschaftserhaltung. In Dosierungen bis 500 µg/kg Körpergewicht waren die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I nicht oder nur  
5 sehr schwach gestagen wirksam, bei Erhöhung der täglichen Dosis auf 10 mg pro kg Körpergewicht war eine abgeschwächte gestagene Wirkung zu beobachten.

Insbesondere zeigen folgende Verbindungen eine besonders effektive pharmazeutische Wirkung:

10

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

15

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20

6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25

Aufgrund ihre anti - inflammatorischen und zusätzlichen antiallergischen, immunsuppressiven und anti - proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung  
30 finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

(i) Lungenerkrankungen

(ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen

(iii) Allergien

35

(iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)

(v) Dermatologische Erkrankungen

- (vi) Nierenerkrankungen
- (vii) Lebererkrankungen
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen
- (ix) Proktologische Erkrankungen
- 5 (x) Augenerkrankungen
- (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches
- (xii) Neurologische Erkrankungen
- (xiii) Bluterkrankungen
- (xiv) Tumorerkrankungen
- 10 (xv) Endokrine Erkrankungen
- (xvi) Transplantationen
- (xvii) Schwere Schockzustände
- (xviii) Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz
- (xix) Emesis
- 15 (xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese (z.B. Lumbago)

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische Glucocorticoide verwendet werden  
20 (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

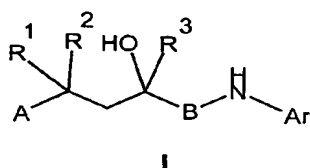
Für die therapeutische Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der Wirkstärke der  
25 Verbindung der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

## Patentansprüche:

5

1. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln mit entzündungshemmender Wirksamkeit

10

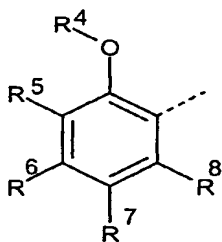


15    worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>    gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern,

R<sup>3</sup>            für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluorierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylgruppe,

A              Für die Gruppe



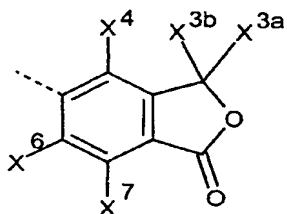
(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle), worin  $R^4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Acylgruppe, eine  $C_3$ - $C_{10}$ -Carbalkoxyalkylgruppe, eine  $C_2$ - $C_5$ -Cyanalkylgruppe, eine  $C_3$ - $C_{10}$  unsubstituierte oder substituierte Allylgruppe, eine  $C_3$ - $C_{10}$  unsubstituierte oder substituierte Propargylgruppe, eine  $C_2$ - $C_5$ -Alkoxyalkylgruppe, eine teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte  $C_1$ - $C_5$ -Alkylgruppe,

$R^5$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden von einander und ausgewählt sind aus Wasserstoff- oder Halogenatomen oder  $C_1$ - $C_5$  Alkoxygruppen,

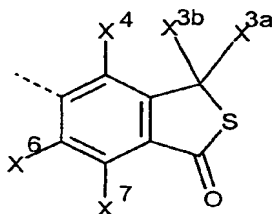
sowie  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam einen heterocyclischen Ring, der zusätzlich zum Sauerstoffatom gegebenenfalls mindestens ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel enthalten kann, mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

B Für eine Carbonyl- oder eine  $CH_2$ -Gruppe und

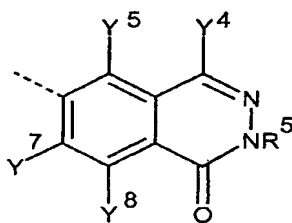
Ar Für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 2 – 5, stehen,



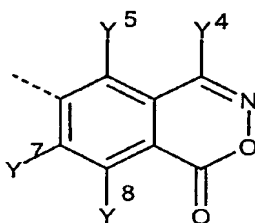
2



3



4



5

worin

die Reste X<sup>3a</sup>, X<sup>3b</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 2 und 3) und Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln 4 und 5) gleich oder verschieden und ausgewählt sind aus Wasserstoffatomen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppen, teilweise oder vollständig fluorierten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>

5 Alkylgruppen,

sowie darüber hinaus die Reste X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (in den Teilformeln 2 und 3) oder Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (in den Teilformeln 4 und 5) ausgewählt sind aus Halogenatomen, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppen oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyloxygruppen, sowie für den Fall, daß B für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe steht, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der

10 allgemeinen Formel I mit Säuren.

2. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung mindestens einer der Erkrankungen, die größtenteils mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen

15 Prozessen einhergehen:

(i) Lungenerkrankungen

(ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen

(iii) Allergien

(iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)

20 (v) Dermatologische Erkrankungen

(vi) Nierenerkrankungen

(vii) Lebererkrankungen

(viii) Gastrointestinale Erkrankungen

(ix) Proktologische Erkrankungen

25 (x) Augenerkrankungen

(xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches

(xii) Neurologische Erkrankungen

(xiii) Bluterkrankungen

(xiv) Tumorerkrankungen

30 (xv) Endokrine Erkrankungen

(xvi) Transplantationen

(xvii) Schwere Schockzustände

(xviii) Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz

(xix) Emesis

35 (xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese (z.B. Lumbago)

3. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 in Form des Racemats, wenn die Verbindung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen kann.

5 4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 in Form getrennt vorliegender Stereoisomere, wenn die Verbindung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen kann.

10 5. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe(n) in der Verbindung der allgemeinen Formel I ausgewählt ist (sind) aus der Gruppe der Reste Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutyl.

15 6. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Halogenatom Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> ausgewählt ist aus Fluor, Chlor oder Brom.

20 7. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen Cyclo-propyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring bilden.

25 8. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine vollständig fluoriierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe eine perfluorierte Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe steht.

9. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine teilweise fluoriierte C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe die 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentylgruppe steht.

30 10. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>- Carbalkoxyalkylgruppe eine Carboxymethyl-, tert.-Butoxymethyl- oder Ethoxymethylgruppe steht.

35 11. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Cyanalkylgruppe eine Cyanmethyl-, 1- oder 2-Cyanethylgruppe steht.



12. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Allylgruppe eine unsubstituierte Allylgruppe, eine 1-Methylallyl, 1,1-Dimethylallyl, 2-Methylallyl, 3-Methylallyl, 2,3-Dimethylallyl, 3,3-Dimethylallyl, Cinnamyl und 3-Cyclohexylallylgruppe steht.

13. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Propargylgruppe eine unsubstituierte Propargyl-, eine Methylpropargyl-, 3-Methylpropargyl-, 3-Phenylpropargyl- oder 3-Cyclohexylpropargylgruppe steht.

14. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxyalkylgruppe eine Methoxymethyl, Ethoxymethyl oder 2-Methoxyethylgruppe steht.

15. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-, iso-, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy- oder 3-Methylbutoxygruppe steht.

16. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Perfluoralkoxygruppe eine perfluorierte Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-, iso-, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy- oder 3-Methylbutoxygruppe steht.

17. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylgruppe eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, iso-Butyryl-, Valeryl- oder iso-Valeryl- oder Pivaloylgruppe steht.

18. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acylgruppe eine Benzoyl-, Toluoyl-, Phenylacetyl-, Acryloyl-, Cinnamoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe steht.

19. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyloxygruppe für X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup> oder Y<sup>8</sup> eine Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, iso-Butyryloxy-, Valeryloxy- oder iso-Valeryloxygruppe steht.

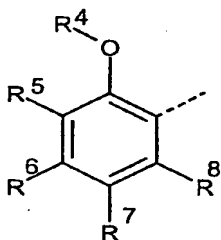
20. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I ( $B = -CH_2-$ ) als Salze vorliegen, sie in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Maleats, Fumarats, Tartrats oder Benzoats vorliegen.

21. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I verwendet wird, worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder gemeinsam mit dem C-Atom der Kette für einen Cyclopropylring stehen, und/oder

R<sup>3</sup> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Perfluoralkylgruppe, und/oder

A die Gruppe



(die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle)

worin

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder 2-Propylgruppe, eine Acetylgruppe, eine Methoxy-, Ethoxy- oder tert.Butoxycarbonylgruppe, eine Cyanmethyl-, 2-Cyanethylgruppe, eine Allylgruppe, eine Propargylgruppe, eine Methoxymethyl-, Methoxyethyl- oder Ethoxyethylgruppe, eine Mono-, Di- oder Trifluormethylgruppe, eine Pentafluorethyl- oder Nonafluorbutylgruppe,

R<sup>5</sup> bis R<sup>8</sup> in ein oder zwei Positionen Fluor- oder Chloratome und in den restlichen Positionen Wasserstoffatome bedeuten,

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam unter Einbeziehung der Phenyl-Ringatome 2 und 3 einen Furan-, einen Dihydrofuran- oder einen 2,3-Dihydro-1,4-dioxinring und R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoffatome bedeuten,

X<sup>3a</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, oder  
 X<sup>3a</sup> und X<sup>3b</sup> gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom oder eine  
 Methylgruppe,  
 X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup> und gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein  
 X<sup>7</sup> Wasserstoffatom oder ein Fluor- oder ein Chloratom, und/oder  
 Y<sup>4</sup> für eine Methyl- Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl- oder Trifluormethylgruppe  
 und/oder  
 Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup> und gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein  
 Y<sup>8</sup> Wasserstoffatom oder ein Fluor- oder ein Chloratom

stehen,

und die anderen Substituenten die in der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

22. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine  
 Verbindung der allgemeinen Formel I verwendet wird, worin Ar für ein Ringsystem der  
 5 Teilformel 2 oder 5 steht.

23. Verwendung mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 ausgewählt  
 aus

10 5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-  
 phthalid

5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
 propionylamino}-phthalid

15

5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
 propionylamino}-phthalid

20

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-  
 phthalid

5-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-  
phthalid

5 4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-  
pentylamino]-phthalid

4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-  
pentylamino]-phthalid

10 6-[3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20 6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-  
benzoxazin-1-on

6-[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 6-[4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

und weiterhin alle Verbindungen aus den Tabellen 3-6 sowie den Beispielen 85 und 86.

35

24. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, nämlich

5 5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino}-phthalid

5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino}-phthalid

10

4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-  
pentylamino]-phthalid

15

4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-  
pentylamino]-phthalid

6-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20

6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-ethyl-2,3-  
benzoxazin-1-on

6-[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25

5-{3-[1-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino}-phthalid

30

6-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-4-  
methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino}-phthalid

35

6-{3-[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-  
propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-4-Brom-5-[4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

- 5 (-)-4-Brom-5-[4-(3-brom-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

- 10 5-[2-Hydroxy-4-(2-methoxy-5-propyl-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(2-benzyloxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

- 15 5-[2-Hydroxy-4-(2-difluormethoxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(5-fluor-2-methoxymethoxy-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

5-[2-Hydroxy-4-(2-ethoxymethoxy-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

- 20 5-[[2-Hydroxy-4-[5-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid

25. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 24 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

25

26. Verwendung mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 24 zur Herstellung von Arzneimitteln.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**